

Artigo de Revisão/Review Article

Tamoxifeno e espessamento endometrial assintomático Tamoxifen and asymptomatic endometrial thickness

Njila Amaral*, Raquel Robalo*, Ana Fatela**

Maternidade Dr. Alfredo da Costa

ABSTRACT

Tamoxifen is a first-line agent for adjuvant treatment of estrogen-receptor positive breast cancer, and is used to reduce the risk of this condition in high-risk individuals. Retrospective studies established an association between tamoxifen use, endometrial thickness and endometrial cancer. There have been many attempts to identify an effective screening program for tamoxifen-related endometrial cancer, which have led to the use of transvaginal ultrasound and invasive procedures. The use of a 5mm endometrial cut-off in vaginal ultrasound is known to raise the number of endometrial biopsies with no gain in early cancer diagnosis. A review of the scientific literature was performed in order to establish the best available evidence for endometrial evaluation of asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen.

Key-word: tamoxifen, endometrial thickness, screening

O cancro da mama é neoplasia mais frequente no sexo feminino nos países industrializados. A American Cancer Society¹, em 2005, estimou o diagnóstico de 211240 novos casos de cancro da mama invasivo, esperando-se a morte de mais de 40400 mulheres. Ao longo dos anos tem-se observado um aumento da incidência com diminuição do número de mortes/ano fruto da implementação de programas de rastreio organizado. Dados epidemiológicos sugerem que, na Europa, 1:11 mulheres desenvolverão cancro da mama ao longo da sua vida e que mais de 50% dos casos ocorre entre os 50 e os 64 anos de idade¹.

Em Portugal, a incidência anual estimada de cancro da mama, para o ano de 2000, foi de 73 casos em cada

100.000 mulheres. O risco cumulativo de uma mulher portuguesa, ao longo da sua vida, sofrer ou falecer de cancro da mama é de 5,7% e 3,1%, respectivamente². Dados da Liga Portuguesa contra o cancro revelam que o cancro da mama corresponde a 9,5% de todas as neoplasias diagnosticadas.

O Tamoxifeno, um agente antiestrogénico não-esteroide (modulador selectivo dos receptores de estrogénio) foi aprovado, em 1978, pela Food and Drug Administration para o tratamento adjuvante de mulheres com neoplasia da mama com receptores de estrogénio positivos. Ao longo dos anos, vários estudos permitiram aumentar as suas indicações no tratamento e profilaxia destas neoplasias. A sua utilização está associada a um aumento da sobrevida global, a um aumento no intervalo livre de doença e a uma diminuição da incidência de cancro contra-lateral nas mulheres pós-menopausa^{3,4,5}.

* Interna Complementar de Ginecologia e Obstetria

** Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetria

Revelou ainda ter efeitos benéficos quando administrado em mulheres com receptores de estrogéneos negativos na pré-menopausa^{4,5}. Em 1998, O Breast Cancer Prevention Trial mostrou uma redução da taxa de aparecimento de neoplasia da mama em mulheres de alto risco com a utilização de 20mg/d de tamoxifeno⁵.

O efeito do tamoxifeno, no cancro da mama, resulta do bloqueio dos receptores de estrogéneos com consequente paragem da divisão celular das células tumorais na fase G0/G1. Desde 1996 que se sabe que existem várias isoformas destes receptores, que se expressam em diferentes tecidos e cuja ligação ao tamoxifeno pode induzir quer efeitos estrogénicos quer anti-estrogénicos.

Mourits em 2001⁶, fez uma revisão sobre os efeitos acessórios ginecológicos da medicação com tamoxifeno descrevendo um aumento da incidência de candidíases vulvo-vaginais recorrentes na menopausa, atrofia vaginal com disparêunia, diminuição da libido, sintomas vasomotores (estes últimos revertem com a suspensão da droga). A sua acção sobre o endométrio tem sido amplamente avaliada e varia com o ambiente estrogénico envolvente. Estudos histológicos demonstram que a utilização de tamoxifeno está associada a alterações endometriais caracterizadas tipicamente por dilatação quística glandular com condensação do estroma periglandular com atrofia do endométrio envolvente⁷.

Cerca de 50% das mulheres medicadas com tamoxifeno, na pós-menopausa, desenvolvem alterações endometriais^{6,7,8,9,10} após 6-36 meses de terapêutica⁴, tais como pólipos endometriais (8-36% vs. 0-10% em mulheres não tratadas); hiperplasia endometrial (1,3-20% vs. 0-10%) e neoplasia de endométrio (2 a 3 vezes superior).

Vários estudos têm-se debruçado sobre o risco de aparecimento de adenocarcinoma do endométrio nestas mulheres. Dados do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, após aleatorização de 4063 mulheres submetidas a tamoxifeno vs. placebo, sugeriram um risco de 1.6/1000 por ano nas doentes tratadas (vs. 0,2/1000 no grupo placebo)^{10,11,12}. O risco parece depender da presença de patologia endometrial pré-existente, da existência de outros factores de risco, do estado pré ou pós-menopausa e da dose e duração da terapêutica.

Quando se comparam mulheres, medicadas com tamoxifeno durante 5 anos, com e sem patologia endometrial prévia ao início da terapêutica, prevê-se a ocorrência de pólipos em 17,6% vs. 12,9% e de hiperplasia endometrial atípica em 11,7% vs. 0,7% respectivamente^{13,14}.

Mais de 50% das neoplasias da mama são diagnosticados após os 50 anos. É nesta faixa etária que a prevalência da hipertensão arterial, diabetes e obesidade é maior. O diagnóstico de cancro da mama impõe um risco de 2 a 3 vezes superior de desenvolver carcinoma do endométrio⁽¹⁵⁾. Mulheres obesas têm um risco 2 a 11 vezes superior de desenvolverem carcinoma do endométrio (sendo o risco maior quando há um excesso de 20Kg em relação ao peso ideal). A terapêutica estrogénica isolada aumenta o risco de hiperplasia endometrial (ocorre em 20-50% das mulheres medicadas com estrogénios isolados ao fim de 1 ano de terapêutica^{16,17}) e carcinoma do endométrio. Estudos indicam aumento de incidência de carcinoma endométrio, com risco relativo que varia de 3,1 a 15¹⁷ relacionado com a dose e a duração da terapêutica. Este risco excessivo é, no entanto, significativamente reduzido com a terapêutica concomitante de progestagénios¹⁸.

O efeito agonista do tamoxifeno sobre o endométrio parece depender da presença de estrogéneo endógeno. Não parece haver diferenças estatisticamente significativas na espessura endometrial, tamanho uterino e alterações histológicas nas mulheres pré-menopausa quando comparadas com o grupo placebo^{6,10}.

O número e gravidade das lesões endometriais parece ser dose e tempo dependente^{5,7,10,13}. A utilização de 20 mg/d de tamoxifeno não mostrou diferenças estatisticamente significativas no estadio, grau e tipo histológico em relação à população geral. A dose de 40mg/d associou-se ao aparecimento de lesões histologicamente mais agressivas (sarcomas). Alguns trabalhos sugerem que após 27 meses de terapêutica a incidência de alterações endometriais aumenta²³ de 16% para 46% (p<0.05).

Um estudo recente sugere que não existe um risco acrescido de carcinoma do endométrio nas mulheres medicadas com tamoxifeno quando se tem em conta a presença de factores de risco²⁰.

Apesar do risco de desenvolvimento de carcinoma do endométrio mesmo nas doentes sob terapêutica com

tamoxifeno ser baixo e de em 90% dos casos a hemorragia vaginal ser um sintoma precoce, médicos e doentes têm-se preocupado com assunto e esforços têm sido feitos para a implementação de protocolos de rastreio.

A ecografia, nomeadamente transvaginal, é o exame de 1ª linha para a avaliação de patologia endometrial que conduz, se alterada, a um estudo detalhado com recurso à histerosonografia, histeroscopia e estudo histológico. Habitualmente uma ecografia é considerada anormal quando existe uma alteração na espessura e/ou morfologia do endométrio. É quase uniformemente aceite que o limiar de 5mm de espessura na mulher na pós-menopausa e sem terapêutica hormonal deve implicar um estudo histológico do endométrio. No entanto vários estudos demonstraram uma elevada taxa de falsos positivos em mulheres medicadas com tamoxifeno^{4,6,9,21,22}, quando utilizado este valor. Vários factores contribuem para este facto:

- Quando se comparam mulheres com o diagnóstico de cancro da mama, com espessura endometrial <5mm pré-estudo, que fazem ou não tamoxifeno constata-se que no primeiro: há um aumento na espessura endometrial para $8,7 \pm 4,1$ mm ao fim de 1 ano ($p > 0,0001$) e para $9,2 \pm 5,1$ mm ao fim de 5 anos (não significativo). Verificou-se ainda que apesar de 6 a 12 meses após o término da terapêutica a espessura endometrial diminuir para $5,0 \pm 2,8$ mm, continua mais espessa do que o valor basal²¹. Quarenta a cinquenta e quatro por cento das mulheres sob tamoxifeno têm espessura endometrial >5 mm²¹.
- As alterações típicas do tamoxifeno no endométrio incluem dilatação quística glandular com atrofia do endométrio envolvente. Ecograficamente traduz-se numa ecogenicidade irregular que não é mais do que uma sonolucência sub-endometrial do miométrio proximal^{4,9}.

A ecografia transvaginal apresenta uma sensibilidade de 84%, especificidade de 19%, valor predictivo positivo de 55% e valor predictivo negativo de 50% para a detecção de patologia endometrial em mulheres sob tamoxifeno e assintomáticas⁽⁹⁾.

Várias propostas têm sido feitas para diminuir os falsos positivos da ecografia endovaginal, mas todas elas implicam um aumento do valor de limite de espessura endometrial que tem variado entre 6 e 10 mm. Franchi

et al²³ refere que 60% das mulheres com espessura endometrial superior a 9 mm têm patologia endometrial vs. 6,1% com espessura endometrial inferior a 9 mm (limiar) ($p < 0,001$). McGonicle, utilizando um cut-off de 8 mm encontra resultados semelhantes (66,7 vs. 20,7% respectivamente; $p < 0,05$)²⁴. A maioria destas lesões patológicas correspondeu a pólipos e hiperplasia simples.

Franchi sugere que aumentando o cut-off, para um estudo etiológico invasivo, de 5 para 9 mm haveria uma redução de cerca de 70% do número de histeroscopias realizadas em mulheres assintomáticas²³ ($n = 117$), com um risco mínimo de falhar um caso de adenocarcinoma. Gerber refere que numa amostra de 247 mulheres medicadas com tamoxifeno, para diagnosticar 1 caso de adenocarcinoma do endométrio assintomático (FIGO Ib) teve que realizar 1265 ecografias vaginais²¹ (durante um período de 6 anos).

Uma outra proposta para diminuir os falsos-positivos da ecografia é o recurso à histerosonografia^{4,9,22} que permite diferenciar um reforço sub-endometrial (típico do efeito do fármaco no endométrio) das alterações endometriais e auxilia na distinção entre lesões focais e difusas. Aplicando à população geral, a utilização conjunta dos dois exames permite aumentar a especificidade de 55,7% para 77,1% ($p < 0,01$) com uma diminuição mínima da sensibilidade ($p = 0,25$)²². No entanto mais estudos sobre a avaliação imagiológica combinada do endométrio sob a acção do tamoxifeno são necessários.

Uma vez que o risco anual de cada mulher para desenvolver cancro de endométrio é de 2/1000¹¹ e que 15% destes resultariam em morte, a implementação do rastreio com ecografia transvaginal iria conseguir reduzir a mortalidade em 0,03% nas mulheres tratadas com tamoxifeno²⁵.

Dada a controvérsia existente, a ACOG⁽¹⁰⁾ recomenda:

- Mulheres pré-menopausa medicadas com tamoxifeno, sem outros factores de risco para cancro do endométrio não necessitam de cuidados diferentes dos recomendados para a população geral;
- Mulheres na pós-menopausa, sob terapêutica com tamoxifeno, devem ser classificadas em 2 grupos: alto-risco (alterações endométrio pré-terapêutica) e baixo risco (sem alterações). A incidência de hiperplasia

atípica é de 11,7% no primeiro grupo vs. 0,7% no segundo ($p < 0,0001$) ao fim de 5 anos de terapêutica.

- As mulheres de alto risco devem ser tratadas antes de iniciar o fármaco e devem fazer vigilância com ecografia anual. Em mulheres de baixo risco, assintomáticas, não está recomendado o rastreio de patologia endometrial.
- Qualquer hemorragia vaginal deve implicar uma investigação invasiva
- Se se desenvolver hiperplasia endometrial atípica e a utilização de tamoxifeno continuar a ser benéfica, deve proceder-se a uma histerectomia com reinstituição do fármaco posteriormente.

CONCLUSÃO

O crescente número de cancros da mama diagnosticados e a identificação cada vez mais precoce de mulheres em risco levará a um aumento da utilização de tamoxifeno nos próximos anos. Conhecendo os efeitos desta droga sobre o endométrio e as limitações dos exames complementares na acuidade diagnóstica impõe-se o estabelecimento de protocolos de vigilância de mulheres com cancro da mama, medicadas com tamoxifeno com espessamento endometrial e assintomáticas. Sugere-se a realização de ecografia transvaginal pré-terapêutica (estratificação do risco), exame ginecológico e ecografia anual; estabelecimento de um limiar de espessura endometrial específico para esta condição (a maioria dos estudos sugere 8 mm), a implementação de histerossonografia como exame de 2ª linha, diminuindo assim o número de procedimentos invasivos.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006. Atlanta: American Cancer Society. Inc
2. Pinheiro P, Tycznski J, Bray F *et al*: Câncer incidence and mortality in Portugal. Eur J Cancer 2003; 39: 2507-20.
3. Vogel V, Constantino J, Wickerham D *et al*: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2727-41.
4. Ascher S, Imaoka I, Lage: Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. Radiology 2000; 214: 29-38.
5. Fisher B, Constantino J, Wickerham D *et al*: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Journal of National Cancer Institute 1998; 90:1371-1388.
6. Mourits M, De Vries E, Willemse P *et al*: Tamoxifen treatment and gynaecologic side effects: a review. Obstetrics & Gynecology 2001; 97(5): 855-66.
7. Ismail S: Pathology of endometrium treated with tamoxifen. Journal of Clinical Pathology 1994; 47:827-833.
8. Feitosa F, Juaçaba S, Medeiros F: Alterações endometriais em pacientes com cancer de mama tratadas com tamoxifeno. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2002; 24 (4): 233-39.
9. Tesoro M, Borgida A, Maclaurin N *et al*: Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen; Obstetrics & Gynecology 1999; 93(3): 363-6.
10. ACOG Committee on gynaecologic practice: Committee Opinion number 336 - Tamoxifen and Uterine Cancer. Obstetrics and Gynecology 2006; 107(6):1475-1478.
11. Bernstein L, Deapen D, Cohan J: Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. Journal of National Cancer Institute 1999; 91: 1654-62.
12. Fisher B, Constantino J, Redmond C *et al*: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Study. Journal of National Cancer Institute 1994; 86:527-37.
13. Berliere M, Charles A, Galant C *et al*: Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pre-treatment screening. Obstetrics & Gynecology 1998; 91: 40-4.
14. Berliere M *et al*: Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen; European Journal of Cancer 2000;36 (spp 4): S35-6
15. Creasmam W, Sims J: Endometrial carcinoma, retirado de www.emedicine.com/ em 25 de Janeiro de 2007.
16. Woodruff JD, Pickar JH: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1213.
17. Schiff I, Sela HK, Cramer D *et al*: Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. Fertil Steril 1982; 37:79.
18. Persson I, Adami H-O, Bergkvist L *et al*: Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens: Results of a prospective study. BMJ 1989; 298:147.
19. Voigt LF, Weiss NS, Chu J *et al*: Progestogen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. Lancet 1991; 338:274.
20. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program: SEER database: Incidence – SEER 9 regs public-Use, 2003. Retirado de http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc_corp.html, em Janeiro de 2007.
21. Gerber B, Krause A, Muller H *et al*: Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(20):3464-3470.
22. Fong K, Kung R, Lytwyn A *et al*: Endometrial evaluation with transvaginal US and Histerosonography is asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. Radiology 2001; 220:765-773.
23. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N *et al*: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patient: an independent predictor of endometrial disease. Obstetrics & Gynecology 1999; 93 (6): 1004-8.
24. McGonicle K, Shaw S, Vasilev S *et al*: Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1998; 178: 1145-50.
25. Barakat R: Screening for endometrial cancer in patient receiving tamoxifen for breast cancer. Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 1967-68.